

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Прозерин-Дарниця
(Prozerin-Darnitsa)

Склад:

діюча речовина: neostigmine methysulphate;

1 мл розчину містить прозерину 0,5 мг;

допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Антихолінестеразні засоби. Код АТХ N07A A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Прозерин-Дарниця – синтетичний блокатор холінестерази оборотної дії. Володіє високою спорідненістю до ацетилхолінестерази, зумовленою його структурною тотожністю з ацетилхоліном. Як і ацетилхолін, прозерин спочатку взаємодіє з каталітичним центром холінестерази, але надалі, на відміну від ацетилхоліну, він утворює, за рахунок своєї карбамінової групи, стабільне з'єднання з ферментом. Фермент тимчасово (від кількох хвилин до кількох годин), втрачає свою специфічну активність. Після закінчення цього часу, внаслідок повільного гідролізу прозерину, холінестераза звільняється від блокатора і відновлює свою активність. Така дія призводить до накопичення і посилення дії ацетилхоліну в холінергічних синапсах. Прозерин володіє вираженою мускариною та нікотиною дією, має прямий збуджувальний вплив на скелетні м'язи.

Спричиняє зниження частоти серцевих скорочень, підвищує секрецію екскреторних залоз (слинних, бронхіальних, потових та травного тракту) і сприяє розвитку гіперсалівації, бронхореї, підвищенню кислотності шлункового соку, звужує зіницю, спричиняє спазм акомодатції, знижує внутрішньоочний тиск, посилює тонус гладкої мускулатури кишечника (посилює перистальтику та розслабляє сфінктери) і сечового міхура, спричиняє спазм бронхів,

тонізує скелетну мускулатуру.

Фармакокінетика.

Біодоступність прозерину при парентеральному введенні висока – 0,5 мг прозерину, введеного парентерально, відповідає 15 мг, прийнятим внутрішньо. При збільшенні дози лікарського засобу біодоступність зростає. Час досягнення максимальної концентрації в крові при внутрішньом'язовому введенні становить 30 хвилин. Зв'язок з білками (альбуміном) плазми крові – 15-25 %. Лікарський засіб погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і не має центральної дії. Метаболізується двома шляхами: за рахунок гідролізу у місці з'єднання з холінестеразою та мікросомальними ферментами печінки. У печінці утворюються неактивні метаболіти. 80 % введеної дози виводиться нирками протягом 24 годин (з них 50 % – у незмінену стані і 30 % – у вигляді метаболітів). Період напіввиведення ($T_{1/2}$) при внутрішньом'язовому введенні – 51-90 хвилин, при внутрішньовенному введенні – 53 хвилини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Міастенія, гостра міастенічна криза; рухові порушення після травми мозку; паралічі; відновний період після перенесеного менінгіту, поліомієліту, енцефаліту; неврит, атрофія зорового нерва; атонія кишечника, атонія сечового міхура; усунення залишкових явищ після блокади нервово-м'язової передачі недеполяризуючими міорелаксантами.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу; епілепсія; гіперкінези; ваготомія; ішемічна хвороба серця; стенокардія; аритмії; брадикардія; бронхіальна астма; виражений атеросклероз; тиреотоксикоз; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки; перитоніт; механічна обструкція шлунково-кишкового тракту та сечовивідних шляхів; гіпертрофія передміхурової залози, що супроводжується дизурією; гострий період інфекційного захворювання; інтоксикації у різко ослаблених дітей, одночасне застосування із депольаризуючими міорелаксантами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні лікарського засобу з іншими лікарськими засобами можливе:

з лікарськими засобами для місцевої анестезії та деякими загальними анестетиками, антиаритмічними лікарськими засобами, органічними нітратами, трициклічними антидепресантами, протиепілептичними засобами, протипаркінсонічними засобами, гуанетидином – зниження ефективності прозерину;

з м-холіноблокаторами – послаблення м-холіноміметичних ефектів прозерину;

з депольаризуючими міорелаксантами – подовження та посилення дії останніх;

з антидеполяризуючими міорелаксантами – послаблення дії останніх. Прозерин застосовувати як антидот при передозуванні антидеполяризуючими міорелаксантами;

з іншими антихолінергічними лікарськими засобами – посилення токсичності;

з м-холіноміметиками – порушення функції травного тракту, токсичний вплив на нервову систему;

з β -адреноблокаторами – посилення брадикардії;

з ефедрином – потенціювання дії прозерину.

З обережністю призначати одночасно з неоміцином, стрептоміцином, канаміцином.

При міастенії призначати у поєднанні з антагоністами альдостерону, глюкокортикостероїдами та анаболічними гормонами.

Особливості застосування.

При парентеральному введенні великих доз необхідне (попереднє або одночасне) призначення атропіну.

При виникненні під час лікування міастенічного (при недостатній терапевтичній дозі) або холінергічного (внаслідок передозування) кризу подальше застосування лікарського засобу вимагає ретельної диференціальної діагностики внаслідок схожості симптоматики.

Перед медичним або стоматологічним лікуванням, хірургічним втручанням необхідно повідомити лікаря про прийом прозерину.

З особливою обережністю слід призначати лікарський засіб хворим після операцій на кишечнику та сечовому міхурі, хворим на паркінсонізм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Строго контрольованих досліджень щодо застосування лікарського засобу вагітним жінкам не проводили. Застосування можливе тільки у разі, коли користь для матері перевищує можливий ризик для плода. При необхідності застосування прозерину слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У період лікування лікарським засобом протипоказано керувати автотранспортом та займатися іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Лікарський засіб призначати підшкірно у дозі 0,5-2 мг (1-4 мл) 1-2 рази на добу. Максимальна разова доза для дорослих – 2 мг, добова – 6 мг. Тривалість курсу лікування (крім міастенії, міастенічного кризу, післяопераційної атонії кишечника та сечового міхура, передозування міорелаксантами) – 25-30 днів. У разі необхідності призначають повторний курс – через 3-4 тижні. Більша частина загальної добової дози призначається у денний час, коли хворий найбільш втомлений.

Міастенія: лікарський засіб призначати підшкірно або внутрішньом'язово у дозі 0,5 мг (1 мл) на добу. Курс лікування тривалий, зі зміною шляхів введення.

Міастенічний криз (із утрудненням дихання і ковтання): лікарський засіб призначати внутрішньовенно у дозі 0,25-0,5 мг (0,5-1 мл), надалі підшкірно, з невеликими інтервалами.

Післяопераційна атонія кишечника та сечового міхура, профілактика, у т. ч. післяопераційної затримки сечі: лікарський засіб призначати підшкірно або внутрішньом'язово, у дозі 0,25 мг (0,5 мл), якомога раніше після операції, і повторно – кожні 4-6 годин протягом 3-4 днів.

Як антидот при передозуванні міорелаксантами (після попереднього введення атропіну сульфату у дозі 0,6-1,2 мг внутрішньовенно, до збільшення частоти пульсу до 80 уд/хв): лікарський засіб призначати внутрішньовенно повільно у дозі 0,5-2 мг через 0,5-2 хвилини. У разі необхідності ін'єкції повторювати (у т. ч. атропіну у разі брадикардії) загальною дозою не більше 5-6 мг (10-12 мл) протягом 20-30 хвилин. Під час процедури слід забезпечити штучну вентиляцію легенів.

Діти (тільки в умовах стаціонару).

Міастенія gravis:

Новонароджені: на початковому етапі лікарський засіб призначати у дозі 0,1 мг у вигляді ін'єкцій внутрішньом'язово. Після цього дозу підбирати індивідуально, зазвичай 0,05-0,25 мг або 0,03 мг/кг маси тіла лікарського засобу внутрішньом'язово кожні 2-4 години. Через особливий характер захворювання у новонароджених добова доза лікарського засобу може бути зменшена навіть до повного скасування.

Діти віком до 12 років: лікарський засіб призначати у дозі 0,2-0,5 мг у вигляді ін'єкцій за необхідністю. Дозування лікарського засобу має бути скориговане відповідно до реакції пацієнта.

Як антидот при передозуванні міорелаксантами (після попереднього введення атропіну сульфату у дозі 0,02-0,03 мг/кг маси тіла внутрішньовенно, до збільшення частоти пульсу до 80 уд/хв): лікарський засіб призначати внутрішньовенно повільно у дозі 0,05-0,07 мг/кг маси тіла протягом 1 хвилини. Максимальна рекомендована доза у дітей становить 2,5 мг.

Інші показання: лікарський засіб призначати у дозі 0,125-1 мг у вигляді ін'єкцій. Дози можуть бути змінені відповідно до індивідуальних потреб пацієнта.

Діти.

Лікарський засіб можна застосовувати дітям лише в умовах стаціонару.

Передозування.

Симптоми: пов'язані з перезбудженням холінорецепторів (холінергічний криз): тахікардія, брадикардія, гіперсалівація, утруднене ковтання, міоз, бронхоспазм, утруднене дихання, нудота, блювання, посилення перистальтики, діарея, почастищення сечовипускання, порушення координації, посмикування м'язів язика і скелетної мускулатури, холодний піт, поступовий розвиток загальної слабкості, параліч, зниження артеріального тиску, тривожність, паніка. Дуже високі дози можуть спричинити ажитацію, нетерплячість. Летальний наслідок може настати через зупинку серця або параліч дихання, набряк легень. У хворих на міастенію gravis, у яких більш можливе передозування, посмикування м'язів та парасимпатоміметичні ефекти можуть бути відсутні або слабо виражені, що ускладнює диференційну діагностику передозування з міастенічним кризом.

Лікування: зменшення дози або відміна введення лікарського засобу. У разі необхідності слід ввести атропін (1 мл 0,1 % розчину), метацин. Подальше лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

З боку органів зору: міоз, порушення зору.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки, середостіння: задишка, пригнічення дихання, аж до зупинки, бронхоспазм, посилення бронхіальної секреції.

З боку шлунково-кишкового тракту: гіперсалівація, спастичне скорочення і посилення перистальтики кишечника, нудота, блювання, метеоризм, діарея, мимовільне випорожнення.

З боку нирок та сечовидільної системи: почастищення сечовипускання, мимовільне сечовипускання.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, непритомність, слабкість, сонливість, тремор, судоми, спазми і посмикування скелетної мускулатури, включаючи м'язи язика та гортані, оніміння ніг, дизартрія.

З боку серцево-судинної системи: аритмія, бради- або тахікардія, атріовентрикулярна блокада, атріовентрикулярний вузловий ритм, неспецифічні зміни на ЕКГ, зупинка серця, зниження артеріального тиску (переважно при парентеральному введенні).

З боку імунної системи: висипання, свербіж, гіперемія, кропив'янка, алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок.

Загальні розлади та реакції у місці введення: посилення потовиділення, відчуття жару, слъозотеча, артралгія, порушення у місці введення, включаючи гіперемію, свербіж, набряк шкіри.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Прозерин не слід змішувати в одному шприці з лужними розчинами та окислювачами, оскільки це призводить до його руйнування.

Упаковка.

По 1 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Прозерин-Дарница

(Prozerin-Darnitsa)

Состав:

действующее вещество: neostigmine methylsulphate;

1 мл раствора содержит прозерина 0,5 мг;

вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Антихолинэстеразные средства. Код АТХ N07A A01.

Фармакологические свойства.*Фармакодинамика.*

Прозерин-Дарница – синтетический блокатор холинэстеразы обратимого действия. Обладает высоким сродством к ацетилхолинэстеразе, что обусловлено его структурным тождеством с ацетилхолином. Как и ацетилхолин, прозерин вначале взаимодействует с каталитическим центром холинэстеразы, но в дальнейшем, в отличие от ацетилхолина, он образует, за счет своей карбаминовой группы, стабильное соединение с ферментом. Фермент временно (от нескольких минут до нескольких часов) теряет свою специфическую активность. По окончании этого времени, вследствие медленного гидролиза прозерина, холинэстераза освобождается от блокатора и восстанавливает свою активность. Такое действие приводит к накоплению и усилению действия ацетилхолина в холенергических синапсах. Прозерин обладает выраженным мускариновым и никотиновым действием, имеет прямое возбуждающее влияние на скелетные мышцы.

Вызывает снижение частоты сердечных сокращений, повышает секрецию экскреторных желез (слюнных, бронхиальных, потовых и пищеварительного тракта) и способствует развитию гиперсаливации, бронхореи, повышению кислотности желудочного сока, суживает зрачок, вызывает спазм аккомодации, снижает внутриглазное давление, усиливает тонус гладкой мускулатуры кишечника (усиливает перистальтику и расслабляет сфинктеры) и мочевого пузыря, вызывает спазм бронхов, тонизирует скелетную мускулатуру.

Фармакокинетика.

Биодоступность прозерина при парентеральном введении высокая – 0,5 мг прозерина, введенного парентерально, соответствует 15 мг, принятым внутрь. При увеличении дозы лекарственного средства биодоступность возрастает. Время достижения максимальной концентрации в крови при внутримышечном введении составляет 30 минут. Связь с белками (альбумином) плазмы крови – 15-25 %. Лекарственного средства плохо проникает через

гематоэнцефалический барьер и не имеет центрального действия. Метаболизируется двумя путями: за счет гидролиза в месте соединения с холинэстеразой и микросомальными ферментами печени. В печени образуются неактивные метаболиты. 80 % введенной дозы выводится почками в течение 24 часов (из них 50 % – в неизмененном виде и 30 % – в виде метаболитов). Период полувыведения ($T_{1/2}$) при внутримышечном введении – 51-90 минут, при внутривенном введении – 53 минуты.

Клинические характеристики.

Показания.

Миастения, острый миастенический кризис; двигательные нарушения после травмы мозга; параличи; восстановительный период после перенесенного менингита, полиомиелита, энцефалита; неврит, атрофия зрительного нерва; атония кишечника, атония мочевого пузыря; устранение остаточных явлений после блокады нервно-мышечной передачи недеполяризующими миорелаксантами.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к действующему веществу или к другим компонентам лекарственного средства; эпилепсия; гиперкинезы; ваготомия; ишемическая болезнь сердца; стенокардия; аритмии; брадикардия; бронхиальная астма; выраженный атеросклероз; тиреотоксикоз; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; перитонит; механическая обструкция желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей; гипертрофия предстательной железы, протекающая с дизурией; острый период инфекционного заболевания; интоксикации у резко ослабленных детей, одновременное применение с деполаризирующими миорелаксантами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

При одновременном применении лекарственного средства с другими лекарственными средствами возможно:

с лекарственными средствами для местной анестезии и некоторыми общими анестетиками, антиаритмическими лекарственными средствами, органическими нитратами, трициклическими антидепрессантами, противоэпилептическими средствами, противопаркинсоническими средствами, гуанетидином – снижение эффективности прозерина;

с м-холиноблокаторами – ослабление м-холиномиметических эффектов прозерина;

с деполаризирующими миорелаксантами – удлинение и усиление действия последних;

с антидеполяризующими миорелаксантами – ослабление действия последних. Прозерин используется в качестве антидота при передозировке антидеполяризующими миорелаксантами;

с другими антихолинэстеразными лекарственными средствами – усиление токсичности;

с м-холиномиметиками – нарушение функции пищеварительного тракта, токсичное влияние на нервную систему;

с β -адреноблокаторами – усиление брадикардии;

с ефедрином – потенцирование действия прозерина.

С осторожностью назначать одновременно с неомицином, стрептомицином, канамицином.

При миастении назначать в сочетании с антагонистами альдостерона, глюкокортикостероидами и анаболическими гормонами.

Особенности применения.

При парентеральном введении больших доз необходимо (предварительное или одновременное) назначение атропина.

При возникновении во время лечения миастенического (при недостаточной терапевтической дозе) или холинергического (вследствие передозировки) криза, дальнейшее применение лекарственного средства требует тщательной дифференциальной диагностики из-за схожести симптоматики.

Перед медицинским или стоматологическим лечением, хирургическим вмешательством необходимо сообщить врачу о приеме прозерина.

С особой осторожностью следует назначать лекарственное средство больным после операций на кишечнике и мочевом пузыре, больным паркинсонизмом.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Строго контролируемых исследований по применению прозерина беременным женщинам не проводили. Применение возможно только в случае, когда польза для матери превышает возможный риск для плода. При необходимости применения прозерина следует прекратить кормление грудью.

Способность влиять на скорость реакций при управлении автотранспортом или другими механизмами.

В период лечения лекарственным средством противопоказано управление автотранспортом и занятие другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Способ применения и дозы.

Взрослым.

Лекарственное средство назначать подкожно в дозе 0,5-2 мг (1-4 мл) 1-2 раза в сутки. Максимальная разовая доза для взрослых – 2 мг, суточная – 6 мг. Длительность курса лечения (кроме миастении, миастенического криза, послеоперационной атонии кишечника и мочевого пузыря, передозировки миорелаксантами) – 25-30 дней. В случае необходимости назначать повторный курс – через 3-4 недели. Большая часть общей суточной дозы назначается в дневное время, когда больной наиболее уставший.

Миастения: лекарственное средство назначать подкожно или внутримышечно в дозе 0,5 мг (1 мл) в сутки. Курс лечения длительный, с изменением путей введения.

Миастенический криз (с затруднением дыхания и глотания): лекарственное средство назначать внутривенно в дозе 0,25-0,5 мг (0,5-1 мл), в дальнейшем подкожно, с небольшими интервалами.

Послеоперационная атония кишечника и мочевого пузыря, профилактика, в т. ч. послеоперационной задержки мочи: лекарственное средство назначать подкожно или внутримышечно, в дозе 0,25 мг (0,5 мл), как можно ранее после операции, и повторно – каждые 4-6 часов в течение 3-4 дней.

Как антидот при передозировке миорелаксантами (после предыдущего введения атропина сульфата в дозе 0,6-1,2 мг внутривенно, до увеличения частоты пульса до 80 уд/мин): лекарственное средство назначать внутривенно медленно в дозе 0,5-2 мг через 0,5-2 минуты. В случае необходимости инъекции повторять (в т. ч. атропина в случае брадикардии) общей дозой не больше 5-6 мг (10-12 мл) в течение 20-30 минут. Во время процедуры следует обеспечить искусственную вентиляцию легких.

Дети (только в условиях стационара).

Миастения gravis:

Новорожденные: на начальном этапе лекарственное средство назначать в дозе 0,1 мг в виде инъекций внутримышечно. После этого дозу подбирать индивидуально, обычно 0,05-0,25 мг или 0,03 мг/кг лекарственного средства внутримышечно каждые 2-4 часа. Вследствие особого характера заболевания у новорожденных суточная доза лекарственного средства может быть снижена вплоть до полной отмены.

Дети до 12 лет: лекарственное средство назначать в дозе 0,2-0,5 мг в виде инъекций по необходимости. Дозировка лекарственного средства должна быть скорректирована в соответствии с реакцией пациента.

Как антидот при передозировке миорелаксантами (после предварительного введения атропина сульфата в дозе 0,02-0,03 мг/кг внутривенно, до увеличения частоты пульса до 80 уд/мин): лекарственное средство назначать внутривенно медленно в дозе 0,05-0,07 мг/кг в течение 1 минуты. Максимальная рекомендованная доза для детей составляет 2,5 мг.

Другие показания: лекарственное средство назначать в дозе 0,125-1 мг в виде инъекций. Дозы могут быть изменены в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Дети.

Лекарственное средство можно применять детям только в условиях стационара.

Передозировка.

Симптомы: связанные с перевозбуждением холинорецепторов (холинергический криз): тахикардия, брадикардия, гиперсаливация, затрудненное глотание, миоз, бронхоспазм, затрудненное дыхание, тошнота, рвота, усиление перистальтики, диарея, учащение мочеиспускания, нарушение координации, подергивание мышц языка и скелетной мускулатуры, холодный пот, постепенное развитие общей слабости, паралич, снижение артериального давления, тревожность, паника. Очень высокие дозы могут вызвать агитацию, нетерпеливость. Летальный исход может наступить вследствие остановки сердца или паралича дыхания, отека легких. У больных миастенией *gravis*, у которых более возможна передозировка, подергивания мышц и парасимпатомиметические эффекты могут отсутствовать или быть слабо выраженными, что затрудняет дифференциальную диагностику передозировки с миастеническим кризом.

Лечение: уменьшение дозы или прекращение введения лекарственного средства. В случае необходимости следует ввести атропин (1 мл 0,1 % раствора), метацин. Дальнейшее лечение симптоматическое.

Побочные реакции.

Со стороны органов зрения: миоз, нарушения зрения.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, угнетение дыхания, вплоть до остановки, бронхоспазм, усиление бронхиальной секреции.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: гиперсаливация, спастическое сокращение и усиление перистальтики кишечника, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, непроизвольное опорожнение.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: учащение мочеиспускания, непроизвольное мочеиспускание.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, потеря сознания, слабость, сонливость, тремор, судороги, спазмы и подергивание скелетной мускулатуры, включая мышцы языка и гортани, онемение ног, дизартрия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, бради- или тахикардия, атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярный узловый ритм, неспецифические изменения на ЭКГ, остановка сердца, снижение артериального давления (преимущественно при парентеральном введении).

Со стороны иммунной системы: высыпания, зуд, гиперемия, крапивница, аллергические реакции, включая анафилактический шок.

Общие нарушения и реакции в месте введения: усиление потоотделения, ощущение жара, слезотечение, артралгия, нарушения в месте введения, включая гиперемию, зуд, отек кожи.

Срок годности. 4 года.

Не применять лекарственное средство после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Прозерин не следует смешивать в одном шприце с щелочными растворами и окислителями, поскольку это приводит к его разрушению.

Упаковка.

По 1 мл в ампуле; по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке; по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.